HIV-1 İnfeksiyonunun Kontrol Altına Alınmasında Geniş Nötralizan Antikorların Rolü

Role of Broadly Neutralizing Antibodies in the Controlling of HIV-1 Infection

Taner Yıldırmak
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Geniş nötralizan antikor (GNA)'lar, çok sayıda HIV-1 alt tipini ve varyantını kapsayacak spektruma sahip ve onları etkisizleştirebilecek monoklonal antikorlardır. Bu immünoglobulinler 2009'da HIV ile infekte kişilerin küçük bir bölümünde tanımlanmıştır. Doğal infeksiyon sürecinde ortaya çıkmaları oldukça zaman alıcı ve karmaşıktır. Aşı uygulamaları ise yeterli özelliklere sahip GNA'ların elde edilmesini sağlayamamıştır. Ancak yeni teknolojik gelişmeler, doğal antikorların model alınarak birçok GNA tasarlanmasına ve elde edilmesine olanak vermiştir. Uzak olmayan bir gelecekte, güçlü, uzun ömürlü, uygulanması kolay ve düşük yan etkili GNA kombinasyonlarının, HIV infeksiyonunun kontrolü ve tedavisinde önemli bir gelişme sağlaması beklenmektedir. Bu derlemede GNA'ların etki mekanizmaları ve etkinliğini değerlendirmeye yönelik güncel klinik araştırmaların hangi aşamada bulundukları gözden geçirilmektedir. *Klimik Dergisi 2019; 32(2): 112-6.*

Anahtar Sözcükler: HIV-1, geniş nötralizan antikorlar, immünoterapi.

Abstract

Broadly neutralizing antibodies (bNAbs) are monoclonal antibodies capable of inactivating a wide spectrum of HIV-1 subtypes and variants. These immunoglobulins were identified in 2009 in a small number of HIV-infected people. Their appearance during the process of natural infection was found to be substantially retarded and complicated. Vaccine applications have not been to produce such antibodies with sufficient properties. Thanks to the new technological advances, numerous neutralizing antibodies were designed and obtained by modelling natural antibodies. It is expected that a strong, long-lasting, easy-to-administer, low-side-effect bNAb combinations will provide significant improvement in the control and treatment of HIV infection in the not-distant future. In this review, mechanisms of action of these antibodies and the current stage of clinical research aimed at evaluation of their efficacy are reviewed. *Klimik Dergisi 2019; 32(2): 112-6.*

Key Words: HIV-1, broadly neutralizing antibodies, immunotherapy.

Giriş

İnfeksiyonlara karşı bağışık yanıtta çok önemli rol oynasalar da antikorların tedavi amacıyla kullanımları kısıtlıdır. Geçmişte bakteriyel, viral, toksik hastalıklarda plazma aracılı tedaviler birçok patojene karşı kullanılmıştır. Bu alanda öncü bilim adamı Emil Adolf von Behring (1854-1917) difteriye karşı hayvan kaynaklı serum tedavi uygulamaları nedeniyle 1901 yılında Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülü almıştır. 1970'lere gelindiğinde patojenlere karşı etkin monoklonal antikorlar tanımlanmaya başlanmıştır. 1983 yılında AIDS'e yol açan etkenin yeni bir patojen olarak insan immün yetmezlik virusu (HIV) olduğu ortaya konulmuştur. İnfeksiyon geçirilerek HIV'e karşı koruyucu bağışıklık gelişmesi söz konusu olmamaktadır. Denenen aşılara karşı da etkin ve koruyucu bir antikor yanıtı elde edilememiştir. Yapay antikorların geliştirilmesinde son on yılda ortaya çıkan bilimsel ve teknolojik ilerlemeler idantifikasyon, seleksiyon, optimizasyon ve üretim gibi zorlayıcı aşamaların oldukça hızlanmasını sağlamıştır. Geçmişte antikorların tasarımı için yıllar süren araştırmalar gerekirken, günümüzde bu işlemlerin haftalar içinde gerçekleşmesi mümkün hale

ORCID iD of the author: T.Y. 0000-0001-7006-7161

Cite this article as: Yıldırmak T. [Role of broadly neutralizing antibodies in the controlling of HIV-1 infection]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 112-6. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Taner Yıldırmak, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: mtanery@gmail.com

(Geliş / Received: 12 Temmuz / July 2019; Kabul / Accepted: 20 Temmuz / July 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.27

gelmiştir. Bu nedenle HIV'e karşı kullanılmak üzere geniş nötralizan antikor (GNA)'ların sentetik olarak üretilmesi fikri doğmuştur. GNA terimi, konakta çoğalırken farklılaşan HIV-1 alt tiplerini de kapsayacak biçimde viremiyi baskılayan, durduran geniş spektrumlu ve güçlü antiviral antikorları tanımlamaktadır. Bu üstün özellikleri GNA'lara HIV infeksiyonundan korunmak ve yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılmak üzere öncelikli ve farklı bir yol açmıştır (1-3). Bu derlemede HIV-1 infeksiyonunda kullanılmak üzere biyoteknolojik yöntemlerle tasarlanan ve üretilen monoklonal antikorların gelişimi ve güncel durumu özetlenecektir. GNA'ların burada ele alınmayacak olan aşı çalışmalarıyla ilişkili bir boyutu da vardır.

HIV'le İnfekte İnsanda Doğal Antikor Yanıtı

İnsanda HIV infeksiyonu sürecinde her gün yaklaşık 10^9 virus partikülü oluşup dolaşımdan temizlenir. Retrovirusların her bir replikasyonunda 1-10 hata/mutasyon meydana gelmektedir. İnfeksiyon sürerken ilk infekte eden virusla yakın ilişkili ancak ondan farklı birçok virus (varyantlar) da ortaya çıkar. Konakla virus arasında süregiden etkileşimde ortaya çıkan doğal nötralizan antikor yanıtları ve sitotoksik T hücre cevapları yeni ortaya çıkmış olan bu varyantların inaktif hale getirilmesinde yeterli olamaz. Bu antikorların yapımı için lenf gangliyonlarında germinal merkez B hücreleri ve foliküler yardımcı T (Tfh) hücreleri kritik rol oynar. HIV infeksiyonunun viremik döneminde B hücrelerinin olgunlaşması ve verdikleri antikor cevapları olumsuz olarak etkilenir. Sonuçta kısmi ve eksik bağışık yanıt altında değişen, seçilen ve çoğalan bu farklı viruslarla birlikte hücre içindeki latent viruslar hastalığın bu kronik ve yıkıcı döngüsünü devam ettirir. Başlıca bellek hücrelerinde yerleşen latent virus nesilleri homojen bir grup değildir; değişik viral varyantların yedeklenmiş karışımı olarak düşünülebilir. Uykudaki bu virusların ne zaman ve nasıl aktifleştikleri konusu henüz tam olarak anlaşılamamıştır (4).

Doğal infeksiyon sürecinde virus replikasyonunu kontrol altına alabilecek GNA'ların oluşması çok zaman alır ve matürasyon süreçleri uzundur. HIV ile infekte hastaların ancak %10-30'unda bir ölçüde serum nötralizasyon spektrum genişliği vardır; nötralizasyon spektrumu daha geniş olan hastalar ise infekte olanların %10'undan daha azını oluşturur. Bu kişiler elit nötralize edenler olarak tanımlanır. Bu tür antikor yanıtları, epitop özgüllüğüne bağlıdır; infekte eden virus türü, viral yük, infeksiyonun yaşı, virusla konağın genetik özellikleri de bununla ilişkilidir. Son beş yılda infekte bireylerde yüzlerce doğal GNA tanımlanmıştır (4,5). Bu doğal örneklerden faydalanarak etkin antikorların yapay olarak üretilmesi, ayrıca bu antikorları aşılama yoluyla ortaya çıkarabilmek için gerekli antijenik yapıların tanımlanması çalışmaları ("reverse vaccinology") aralıksız biçimde devam etmektedir (2).

HIV-1'in Alt Tipleri, Zarf Yapısı ve GNA'larla Etkileşimi

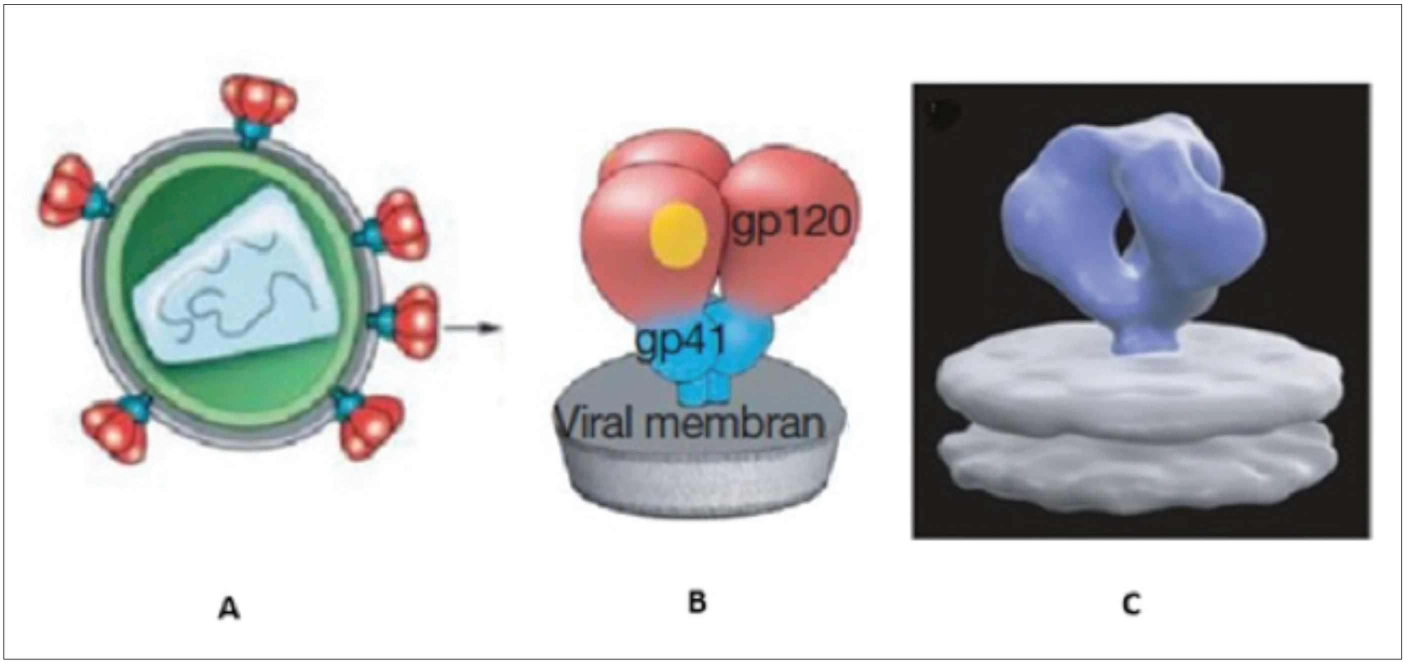
HIV-1 ve HIV-2'nin 20. yüzyılın ilk yarısında türler arası serbest geçişle insana adapte olduğu kabul edilmektedir. Afrika' da 1959-1960 yıllarından kalma insan numunelerinde HIV-1 saptanmıştır. Filogenetik araştırmalarda HIV-1 Orta Afrika'daki bir şempanze türünde (*Pantroglodytes troglodytes*) rastlanan maymun bağışıklık yetmezliği virusu (SIV) ile yakın ilişkili bulunmuştur. HIV-1' in varlığını sürdürmesi için iki önemli avantajı vardır; ilki, çoğalması esnasında genetik hataya bağlı süratli değişim yeteneği, ikincisi ise yaşam döngüsünde ters transkriptaz enzimiyle RNA'dan DNA oluşarak latent kalabilmesidir. Ters transkriptaz enzimi virusun RNA'sında kodlanmış genetik bilginin RNA'dan DNA'ya doğru ters akışını sağlar. Böylece meydana gelen komplemanter DNA (cDNA) konak hücresi nükleusunda onun genomuyla bütünleşir (5).

HIV-1 ve HIV-2, *Retroviridae* ailesinin Lentivirus cinsi içinde yer alır. HIV-1 suşları farklı dört gruba (M, N, O, P) ayrılır. M ("main") grubu tüm dünyada yaygındır; genetik olarak farklı A'dan K'ya kadar 9 alt tipi vardır. Grup O ("outlier") Orta ve Batı Afrika'daki infeksiyonların %5'inden sorumludur. Grup N (non-M, non-O) ve Grup P'nin nadiren Kamerun' da görüldüğü bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde saptanan HIV-1 suşlarının %98'i Grup M alt tip B'dir. En virülan olan, alt tip C'dir ve dünyadaki infeksiyonların %48'inden sorumlu tutulmaktadır. Alt tip A %12 ve alt tip B %11 paya sahiptir. Alt tiplerin rekombinasyonuyla ortaya çıkan ve dolaşan rekombinan formlar ("circulating recombinant forms", CRF) adı verilen melez alt tiplerin çeşitleri ve oranları giderek artmaktadır. Alt tip dağılımında CRF02_AG %8, CRF01_AE %5 oranında yer tutmaktadır. Ayrıca her konakta hatalı replikasyondan kaynaklanan türümsüler ve varyantlar da ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde en yaygın HIV-1 suşunun, %68 oranında saptanan Grup M alt tip B olduğu bildirilmiştir. Bunu CRF %22 ve alt tip B dışındaki diğer alt tipler %10 oranında olmak üzere izlemiştir (6).

HIV-1 zarflı, ikosahedral, 100 nm çapında orta boy bir virustur. Zarf yüzeyinde konak hücre zarından kaynaklanan proteinler yer alır. Zarf, sıvı ortamlarda yapısını korur; kuruluğa, asidik ortama, deterjan ve çözücülere karşı dayanıksızdır; bu koşullarda virus inaktive olur. Virusu çevreleyen çift katmanlı lipid zarfının içerisinden dışarıya uç veren gp120-gp41 üç başlı (trimer) glikoprotein oluşumları çok özel bir yapıya sahiptir ve zarfın yüzeyinde bulunur (Şekil 1) (7). Bu uçlar virusun ilgi gösterdiği CD4 reseptörü bulunan hücrelere tutunmasında ve hücre içine aktarımında rol alır. GNA'ların işlevi trimer yapılardaki belli antijenik bölgelere güçlü şekilde bağlanarak virusu etkisiz hale getirmektir. Özellikle 2009 yılından sonra yapılan kapsamlı araştırmalarda HIV-1 zarfının yapısal özelliklerinin yanı sıra, virusun hedef hücreye tutunup kaynaşarak hücre içine girişi sırasında trimerde meydana gelen dinamik değişikler de ortaya konulmuştur. Daha ileri araştırmalarda, hangi trimerik bölgenin, hangi aşamada, hangi GNA'lara karşı zayıf hedef olduğu bilgisi de ortaya çıkarılmıştır. Böylece etkin olması beklenen GNA'ların seçimi ve üretimi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır (8).

GNA'ların Özellikleri, Tanımlanması ve Seçimi

GNA'lar bunları sentezleyebilen özgül insan B hücrelerinin ayırt edilip çoğaltılmasıyla elde edilirler. Bu antikorlar viral spektrum ("breadth") ve bağlanma gücü ("potency") bakımından farklı niteliklere sahiptir. Spektrumlarını saptamak için seçilmiş psödovirus panellerinde yer alan çeşitli virusların ne kadarını nötralize ettiklerine bakılır. Güçlerini ise dirençli suşları da kapsayacak şekilde ne kadar az yoğunlukta bu etkiyi oluşturabildikleri belirler. HIV suşları antikor aracılı



Şekil 1. Virus yüzeyinde yer alan trimerik glikoprotein yapılar: **[A]** viral zarf üzerinde gömülü olarak bulunan uzantıların görünümü; **[B]** glikoprotein gp120 ve gp41 bileşiminden (gp160) oluşan trimerin çift lipid katmanlı viral zarf üzerindeki yerleşimi; **[C]** trimerik yapının üç boyutlu görünümü *(Kaynak 7'den yazarlarının izniyle uyarlanmıştır).*

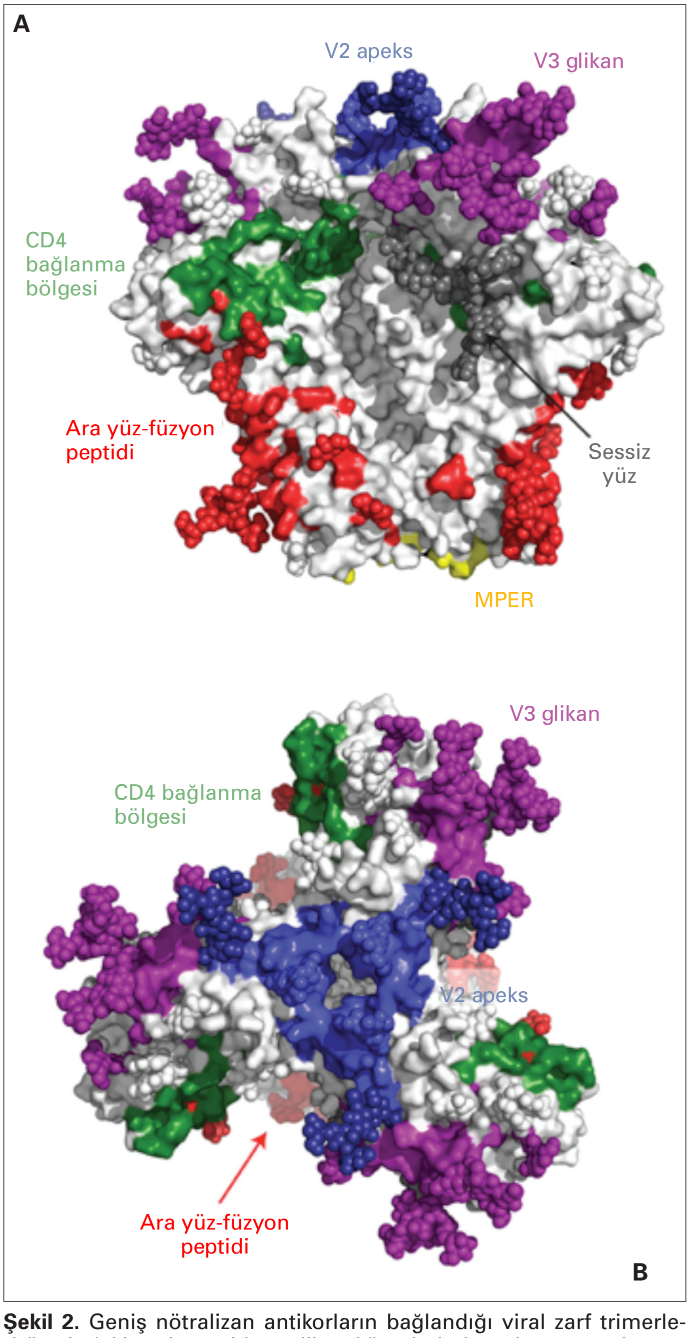
Tablo 1. Geniş Nötralizan Antikor (GNA)'ların HIV Zarfındaki Trimer Uçların Üzerinde Bağlandığı Epitop Bölgeleri ve Bunlarla İlişkili Bazı Antikorlar

GNA'lara Duyarlı Trimer Epitop Bölgeleri	Duyarlı Bölgelerle İlgili Bazı Prototip GNA Alt Sınıfları	Prototipe Benzer GNA Örnekleri	Epitop Bölgelerinin Özellikleri ve İşlevleri
V1/V2 glikan (apeks)	PG9, PGT145	PG9, PG16, PDGM1400-1412	Üstteki bölge, trimerin yarı kararlı olmasını sağlar; koreseptor CCR5 bağlantısını açar.
V3/Asn332 glikan yaması	PGT121, PGT128, PGT135	2G12, 10-1074	CCR5 bağlantılı duyarlı süper bölgedir.
CD4 bağlanma bölgesi	VRC01, VRC13, VRC16	VRC01, 3BNC117	İşlevsel olarak korunmuş bölgedir; CD4 reseptörüne bağlanır.
gp120-gp41 ara yüzü	PGT151, 35O22, 8ANC195	PGT151-158, VRC34.01-07	Füzyon peptidi bulunur; virusun giriş manevrasında kritik önemi vardır.
MPER	10E8	10E8V4	Viral zarfın lipid bileşeni; korunmuş bölge; füzyonda işlevsel.
Sessiz yüz	2G12	VRC-PG05	Glikan yapısında; gp120 içinde.

MPER: "membrane-proximal external region".

nötralizasyona olan duyarlılıklarına göre sınıflandırılırlar. En duyarlı olanlar "tier" 1 viruslardır; "tier" 2 viruslar orta duyarlı ve "tier" 3 viruslar en az duyarlı olan grubu ifade eder (9).

Yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkları ve salgınları kontrol altına almak için koruyucu ve tedavi edici amaçla etkin ve yüksek özgüllükte monoklonal antikorlar üzerinde çalışılmaktadır. Monoklonal antikorların hedefi, patojenin epitop adı verilen antijenik özellikli kısımlarıdır. Epitoplar yapısal ve fonksiyonel olarak ayırt edilirler ve korunmuş bölgelerdir. GNA'lar başlangıçta infekte bireylerden elde edilmiş olan insan monoklonal antikorlarıdır. Bu seçilmiş doğal antikorlardan yola çıkılarak GNA'ların özgüllük ve yarı ömürleri tasarlanabilmektedir ve antikor mühendisliğiyle de üretilmektedir (10,11). GNA'lar HIV-1 zarfındaki trimerlerin bileşeni olan farklı epitopları hedef alır. Bu yapılar ise aynı konakta veya farklı konaklardaki viruslarda oldukça değişkendir. HIV-1 zarfında yer alan trimerler üzerinde GNA'ların bağlanabildiği altı farklı duyarlı epitop tanımlanmıştır (Şekil 2) (9,12). GNA'lar bu bölgelere olan ilgilerine göre ayırt edilirler (Tablo 1). Trimerde yer alan glikan yapılar epitopa siper işlevi görerek antikorun etkisinden korunmasını sağlar. Genelde her bir monoklonal GNA tek bir epitopa etkili olsa da son yıllarda teknolojik olarak tek bir GNA'nın antijen bağlayan parçasının (Fab) yapısı tasarlanarak üç farklı epitopa bağlanabilmesi sağlanabilmiştir. HIV üzerinde üç farklı epitopa bağlanma noktası bulunan (trispesifik) yeni bir monoklonal antikor (VRC01/PGDM1400/10E8V4) üretilmiştir ve Hint şebekleri üzerinde "simian/human immunodeficiency virus" (SHIV)'dan korunmada ba-



Şekil 2. Geniş nötralizan antikorların bağlandığı viral zarf trimerleri üzerindeki amino asid ve glikan kümelerinden oluşan 6 epitopun yerleşimi: **[A]** yandan görünüm; **[B]** üstten görünüm. Epitoplar: V2 apeks (mavi), V3 glikan (mor), CD4 bağlanma bölgesi (yeşil), sessiz yüz (koyu gri), gp120-gp41 ara yüzündeki füzyon peptidi (kırmızı), MPER (sarı) *(Kaynak 12'den yazarlarının izniyle uyarlanmıştır)*.

şarıyla denenmiştir (13). GNA'ların dikkat çeken diğer özelliği de pasif immünoterapinin ötesinde immün efektör fonksiyonları olumlu yönde etkilemeleridir. GNA'ların etkisiyle infekte hücrelerin kompleman aracılı lizisi, HIV'e karşı özgül immün cevaplar, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (ADCC) ve fagositoz artar (11).

Klinik Deneme Aşamasındaki GNA'lar

ClinicalTrials.gov veri tabanına göre onlarca Faz 1 ve Faz 2 GNA çalışması vardır (14). Bazı yeni GNA'ların güvenlik, farmakokinetik ve antiviral aktiviteleri klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlar iyi tolere edilirler; yarı ömürleri 2-3 haftadır; viremiyi yaklaşık 1.5 log_{10}kopya/ml azaltırlar. Tek GNA tedavisi, önceden antikor duyarlık testi yapıldıysa, katılımcılarda antiretroviral tedavi (ART) kesilmesini ("analytical treatment interruption", ATI) takiben viral yük artışını anlamlı olarak geciktirmiştir. İlk elde edilen bulgulara göre mevcut GNA'ların tek başlarına *in vitro* deneylerde öngörüldüğü kadar güçlü ve kapsayıcı olmadığı anlaşılmıştır. Tek GNA tedavisi altında dirençli tiplerin de ortaya çıktığı fark edilmiştir. Ancak farklı epitoplara etkili GNA'lara karşı çapraz direnç gelişmediği görülmüştür. ART, hücre içindeki viral replikasyonu engellerken, GNA'lar daha çok hücre dışındaki virusları etkisiz hale getirirler. Ayrıca Fc parçasıyla efektör işlev yaparak latent virus içeren infekte hücrelerin temizlenmesine katkı sağladıklarını gösteren araştırmalar da vardır (10).

GNA'lar farklı bir tanımlamayla dört grupta değerlendirilebilir. [A] Doğal olanlar: 3BNC117, VRC01, 10-1074, PGT121, PDGM1400. Bunlar ve benzerleri monoklonal GNA'lara model oluşturmaktadır. Aşılar içinde kullanılacak antijenlerin tasarlanmasında yol gösterirler. [B] Uzun etkili olanlar: Sonlarında 'LS' eki bulunur. VRC01LS, VRC07-523LS, 3BNC117-LS, 10-1074-LS, 10E8v4LS, N6-LS, CAP256-LS. Bu gibi etkileri uzatılmış GNA'larla Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları yapılmaktadır. [C] Çoklu özellikli olanlar: Faz 1 çalışmalar planlanmakta veya yapılmaktadır. HIV-1 trimerinin iki farklı epitopuna bağlanabilen (CD4 bağlanma bölgesi ve MPER hedefli) bispesifik antikor bu amaçla üretilmiştir (15). Klinik araştırma aşamasına 2019'da geçilmiştir (NCT03875209); sonuçların 2021 ortalarında açıklanması beklenmektedir. İlk ve henüz tek trispesifik GNA'ya SAR441236 kodu verilmiştir. İnsanda antiviral immünomodülatör kapsamında Faz 1 çalışması (NCT03705169) 2019'da başlatılmıştır ve 2021'de tamamlanması planlanmıştır. [D] Viral vektörle insana GNA yapıcı gen aktarımı: Bu şekilde konakta kalıcı GNA yapılmasını sağlamaya dönük araştırmalar aşı kapsamında ilerlemektedir (16). AAV1-PG9 (V1/V2 "loop" antikoru yapımı için), ART alan 21 hastada devam etmektedir (NCT01937455). AAV8-VRC07 (CD4 bağlanma alanı antikoru yapımı için) ise yine ART alan 25 hastada denenmektedir (NCT03374202) (14).

Başka ilginç araştırma sonuçları da vardır. Örneğin akut infeksiyonda (Fiebig evre I-III) ART başlanan ve 24 aydır viral süpresyonda olan 14 hastada VRCO1 kodlu monospesifik GNA kullanılmış ve sonuçları yakınlarda yayımlanmıştır (17). Bu araştırmada özel seçilmiş bir hasta grubuna 3 haftada bir intravenöz VRC01 verilmiştir ve ilk infüzyon sonrasında ART'nin kesilmesini takiben 42 hafta süren viral süpresyon sadece bir hastada elde edilmiştir; diğer hastalara 8 hafta içinde tekrar ART başlanmak zorunda kalınmıştır. Plasebo grubuna göre bu GNA tedavisi viral geri tepmeyi ortalama iki hafta geciktirebilmiştir. Tek epitopa yönelik monoklonal antikorların etkisinin kısıtlı olduğu saptanmıştır. Bu nedenle tri/bispesifik antikorların geliştirilmesi yanında iki veya üç farklı monoklonal antikorun birlikte verilmesiyle spektrum artışı ve antikora dirençli suşların seçilmesinin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. İki ayrı GNA'nın (3BNC117 ve 10-1074) infüzyonuyla birlikte PegIFN α-2b tedavisi eşliğinde ART'nin kesilmesinin sonuçları BEAT-2 (NCT03588715) araştırmasının

konusudur. 21 denekle yürütülen kan ve dokulardaki integre HIV DNA'nın azalmasını da inceleyen pilot Faz 1 çalışmanın sonuçları 2020 ortalarında alınacaktır. Sahra altı Afrika'da HIV infeksiyonu için yüksek riskli sağlıklı heteroseksüel kadınlara 8 haftada bir VRC01 antikoru infüzyonu yapılarak koruyucu etkisini saptayacak bir araştırma (NCT02568215) 2016 yılında başlamıştır. 1900 kişiyi kapsayan bu Faz 2b randomize araştırmanın sonuçlarının 2020 yılı sonlarında alınması beklenmektedir (14).

GNA'ların Potansiyel Klinik Kullanım Alanları: Beklentiler ve Zorluklar

HIV infeksiyonunda bu süper antikorların potansiyel klinik kullanım alanları dört başlıkta özetlenebilir: [1] ART ile birlikte kullanılarak HIV-1 tedavisinin desteklenmesi ya da güçlendirme tedavisi ("intensification"). [2] ART ile viral kontrolü sağlanmış bireylerde ardışık GNA kullanıp ART'nin kesilmesi; böylece ART ile sağlanan viral baskılanmanın GNA'larla sürdürülmesi ("maintaining"). [3] İntolerans ve antiviral direnci gibi nedenlerle ART kullanamayan infekte kişilerin sadece GNA kullanarak viral yükün baskılanması ("immunotherapy"). [4] Bireylerin temas öncesi ve sonrası HIV-1 infeksiyonundan korunması; böylece hastalığın yayılmasının önlenmesi ("prevention") (1).

GNA'lar, optimal HIV ilaçlarının güncel durumunu ve gelecekteki önceliklerini irdeleyen bir derlemede, 5 yıl ve ötesinde yer alabilecek tedavi seçenekleri arasında gösterilmiştir (18). Bu antikorların klinik kullanımlarında çeşitli aşamalarda karşılaşılacak zorluklar beklenmektedir. Klinik çalışmalar tasarlanarak en etkili uyumlu birleşik antikor tedavisinin seçilmesi ve doz titrasyonu yapılması gereklidir. Yan etkiler arasında ilaca karşı antikor gelişmesi, immün aracılı yan etkiler veya istenmeyen bağışık yanıtlarda artış ortaya çıkabilir. Direnç olgusuna karşı antikor duyarlılık testi yapılması gerekebilir. Böyle bir tedavi seçeneğinin intravenöz yol yerine subkutan olarak verilebilmesi tercih edilir. İnjeksiyon, ulaşılabilir ve doz aralıkları da geniş olmalıdır. Maliyetlerin düşük olması yanında antikor stabilitesi ve soğuk zincir gereksinimi çözülmesi gereken diğer konulardır. Güçlü, uzun ömürlü, uygulanması kolay, yan etkileri düşük GNA kombinasyonları, HIV infeksiyonunun kontrolü ve tedavisinde önemli gelişmeler sağlayabilir (9).

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Cohen MS, Corey L. Broadly neutralizing antibodies to prevent HIV. *Science*. 2017; 358(6359): 46-7. [CrossRef]
2. Wagner R. Effective HIV vaccine: narrow path to broadly neutralizing antibodies? *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12(3): 191-4. [CrossRef]
3. Marston HD, Paules CI, Fauci AS. Monoclonal antibodies for emerging infectious diseases - Borrowing from history. *N Engl J Med*. 2018; 378(16): 1469-72. [CrossRef]
4. Borrow P, Moody MA. Immunologic characteristics of HIV-infected individuals who make broadly neutralizing antibodies. *Immunol Rev*. 2017; 275(1): 62-78. [CrossRef]
5. Cohen YZ, Caskey M. Broadly neutralizing antibodies for treatment and prevention of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13(4): 366-73. [CrossRef]
6. Sayan M, Sargin F, Inan D, *et al*. HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(1): 26-31. [CrossRef]
7. Liu J, Bartesaghi A, Borgnia MJ, Sapiro G, Subramaniam S. Molecular architecture of native HIV-1 gp120 trimers. *Nature*. 2008; 455(7209): 109-13. [CrossRef]
8. Pancera M, Changela A, Kwong PD. How HIV-1 entry mechanism and broadly neutralizing antibodies guide structure-based vaccine design. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12(3): 229-40. [CrossRef]
9. Dashti A, DeVico AL, Lewis GK, Sajadi MM. Broadly neutralizing antibodies against HIV: Back to blood. *Trends Mol Med*. 2019; 25(3): 228-40. [CrossRef]
10. Walker LM, Burton DR. Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(5): 297-308. [CrossRef]
11. Sievers SA, Scharf L, West AP Jr, Bjorkman PJ. Antibody engineering for increased potency, breadth and half-life. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015; 10(3): 151-9. [CrossRef]
12. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nature Immunol*. 2018; 19(11): 1179-88. [CrossRef]
13. Xu L, Pegu A, Rao E, *et al*. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science*. 2017; 358(6359): 85-90. [CrossRef]
14. ClinicalTrials.gov Database [İnternet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health [erişim 27 Haziran 2019]. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Immunoglobulin%2C+broadly+neutralizing+antibodies&cond=HIV%2FAIDS.
15. Huang Y, Yu J, Lanzi A, *et al*. Engineered bispecific antibodies with exquisite HIV-1-neutralizing activity. *Cell*. 2016; 165(7): 1621-31. [CrossRef]
16. Lin A, Balazs AB. Adeno-associated virus gene delivery of broadly neutralizing antibodies as prevention and therapy against HIV-1. *Retrovirology*. 2018; 15: 66. [CrossRef]
17. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, *et al*. Safety and efficiacy of VRC01 broadly neutralising antibodies in adults with acutely treated HIV (RV397): a phase 2, randomised, doubled-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV*. 2019; 6(5): e297-306.
18. Vitoria M, Rangaraj A, Ford N, Doherty M. Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019; 14(2): 143-9. [CrossRef]